

Clinical Evaluation of Honey Throat Spray for Auxiliary Treatment of Pharyngitis

Nikzadeh Kigal D¹, Habibzadeh S², Ebrahimi H A^{*3}, Mohammadi Monfared M⁴, Miran M⁵

1. General Pharmacist, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
 2. Department of infectious diseases, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
 3. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
 4. Management of Statistics and Information Technology, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
 5. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
- * *Corresponding author.* Tel: +984533522437, Fax: +984533522197, E-mail: haliebrahimi@gmail.com

Received: Feb 8, 2020

Accepted: Aug 20, 2020

ABSTRACT

Background & objectives: Due to the increasing prevalence of bacterial resistance, there is a growing attention to application of auxiliary treatment of pharyngitis. The aim of this study was to investigate the effect of honey throat spray in the auxiliary treatment of patients with a diagnosis of pharyngitis.

Methods: At the start, different physicochemical quality parameters of the honey sample were evaluated. Then, the bottles of honey and the placebo throat spray were prepared. The numbers of 70 patients with the diagnosis of pharyngitis were included in a one-step and double-blinded study. In addition to standard treatment, each patient received either one of the honey or placebo throat spray. The clinical symptoms of the patients were compared between the two groups at baseline and then at 24 hours, 48 hours, 5 days and 10 days after the starting the treatment procedure.

Results: As per results, the quality of honey sample was met to the standard honey criteria. The treatment and placebo groups were statistically similar in terms of demographic specifications or clinical symptoms at the time to enter the study. Pharyngitis recovery was better in treatment group than in the placebo group; this positive effect was statistically significant for symptoms of morning phlegm and painful swallowing, 24 hours after the starting treatment. In treatment group, after 48 hours, symptoms of fever and painful swallowing were resolved, while this indicator was 23% in placebo group. Also, throat pain of 85.71% of patients in treatment group and 17.14% of patients in placebo group was relieved. Overall, the mean recovery time in treatment group was shorter than placebo group.

Conclusion: The findings of this study showed that the use of honey throat spray as auxiliary treatment of pharyngitis can improve the clinical symptoms of pharyngitis and reduce recovery time.

Keywords: Pharyngitis; Honey; Throat Spray; Sore Throat

ارزیابی بالینی اسپری دهانی عسل جهت درمان کمکی فارنژیت

داور نیکزاده کیگل^۱، شهرام حبیب زاده^۲، حسینعلی ابراهیمی^{۳*}، معصومه محمدی منفرد^۴، منصور میران^۵

۱. داروساز عمومی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه عفونی، دانشکده پزشکی و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴. مدیریت آمار و فناوری اطلاعات، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۵. گروه فارماکوتکوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۲۲۴۳۷ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۲۲۱۹۷ پست الکترونیک: haliebrahimi@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع روز افزون مقاومت باکتریایی به آنتی بیوتیک‌ها گرایش روزافزونی به استفاده از درمان‌های جایگزین دیده می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر اسپری دهانی عسل جهت درمان کمکی فارنژیت انجام گرفت.

روش کار: ابتدا شاخص‌های کیفی فیزیکیوشیمیایی عسل مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس اسپری‌های دهانی عسل و دارونما تهیه شدند. ۷۰ بیمار مراجعه کننده با تشخیص ابتلا به فارنژیت، وارد مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک مرحله‌ای و دو سویه کور شدند. به هر بیمار علاوه بر درمان استاندارد، یکی از اسپری‌های عسل یا دارونما داده شد. علائم بالینی بیماران در بدو شروع درمان، ۲۴ ساعت بعد، ۴۸ ساعت بعد، روز پنجم و روز دهم بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: بر اساس نتایج، شاخص‌های کیفی عسل در محدوده استاندارد بود. بیماران دو گروه در بدو ورود به مطالعه تفاوت معنادار دموگرافیک یا علائم بالینی نداشتند. روند بهبودی در گروه درمان مساعدتر از گروه دارونما بود، این اثر مثبت در مورد خلط صبحگاهی و بلع دردناک در ۲۴ ساعت بعد از لحاظ آماری معنادار بود. در ۴۸ ساعت بعد علائم تب و بلع دردناک در گروه درمان رفع شده بود در حالی که در گروه دارونما بلع دردناک تنها در ۲۳ درصد از بیماران رفع شده بود. به علاوه، گلودرد در ۸۵/۷۱ درصد گروه درمان و ۱۷/۱۴ درصد گروه دارونما بهبود یافته بود. میانگین زمان بهبودی در گروه درمان به طور قابل توجهی کمتر از گروه دارونما بود.

نتیجه گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از اسپری دهانی عسل به عنوان درمان کمکی جهت درمان فارنژیت در بیماران، می‌تواند موجب بهبودی زودتر علائم بالینی و کاهش زمان بهبودی گردد.

واژه های کلیدی: فارنژیت، عسل، اسپری دهانی، گلودرد

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۳۰

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۹

مقدمه

فارنژیت^۱ یا درد گلو یکی از بیماری‌های شایع بوده که علل زیادی دارد و معمولاً دستگاه تنفسی فوقانی (حلق و لوزه‌ها) را درگیر می‌نماید. بنابراین معاینه دقیق و

انجام آزمایشات مناسب جهت تعیین علت آن از اهمیت زیادی برخوردار است [۱،۲]. یکی از ۲۰ بیماری گزارش شده توسط پزشکان عمومی، فارنژیت می‌باشد [۳]. همچنین شایع‌ترین عامل باکتریایی

^۱ Pharyngitis

فارنژیت حاد، *استرپتوکک پیوژن*^۱ می‌باشد [۴،۵]. از جمله موارد علل غیرباکتریایی فارنژیت می‌توان به ویروس‌های تنفسی مانند آدنوویروس، آنفلوآنزا، پاراآنفلوآنزا، رینوویروس، کوکساکسی ویروس‌ها، اکوویروس‌ها و ویروس هرپس سیمپلکس اشاره نمود [۶،۷]. به‌طور کلی علایمی که به علت فارنژیت به وجود می‌آیند شامل گلو درد، ضعف و بی‌حالی، درد بدن، تب، بلع دردناک، خشونت صدا، قرمز شدن حلق و لوزه‌ها، وجود آگزودا روی لوزه‌ها، آدنوپاتی یا بزرگ شدن غدد لنفاوی هستند [۸،۹]. روش استاندارد تشخیص عفونت دستگاه تنفسی فوقانی با *استرپتوکک پیوژن* یا فارنژیت کشت سواب حلق در محیط آگار حاوی خون گوسفند می‌باشد [۱۰]. روش دیگر تست تشخیص سریع آنتی‌ژن می‌باشد که اشکال زمان‌بر بودن در تست قبلی در این روش رفع شده است [۱۱]. با وجود آنکه شیوع فارنژیت باکتریایی کمتر از ۱۰ درصد شیوع کلی این بیماری است، با این حال با توجه به زمان‌بری، هزینه‌بری و نبود امکانات آزمایشگاهی، در اکثر موارد امکان افتراق انواع باکتریایی از ویروسی میسر نبوده و تنها به افتراق این دو حالت بر مبنای علایم بالینی اکتفا می‌گردد. درمان استاندارد این بیماری در انواع ویروسی عموماً بر مبنای درمان‌های حمایتی و علامتی و در انواع باکتریایی شامل استفاده از درمان‌های حمایتی و نیز استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. با این‌حال چون عملاً در اکثر موارد امکان افتراق منشأ بیماری میسر نمی‌باشد، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها صرف نظر از منشأ بیماری رایج است. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی را باید به مدت ۱۰ روز تجویز نمود تا باعث ریشه‌کنی *استرپتوکک پیوژن* از حلق شود، با این وجود مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد تجویز کلاریترومایسین، سفوروکسیم، سفیکسیم، سفودوکسیم و آزیترومایسین در عرض پنج روز می‌تواند باعث ریشه‌کنی این میکروب از ته حلق شود [۱۲،۱۳]. با

توجه به گسترش مقاومت پاتوژن‌ها در برابر داروهای آنتی‌بیوتیک کارایی این داروها ضعیف شده است [۱۴،۱۵]. بنابراین استراتژی استفاده از خواص آنتی‌باکتریال درمان‌های قدیمی مانند عسل شکل گرفت [۱۶،۱۷]. تا کنون هیچ گزارشی از مقاومت باکتریایی برای عسل دیده نشده است و این پدیده استفاده از آن را برای پروتکل‌های درمانی بر علیه سویه‌های مقاوم به داروهای آنتی‌بیوتیکی (MDR)^۲ مهم کرده است [۱۸،۱۹]. *استرپتوکک پیوژن* که عامل اصلی فارنژیت باکتریایی است در کمترین pH که می‌تواند موثر باشد ۴/۵ است [۲۰]. عسل طبیعی دارای pH کمتر از ۴/۵ است و می‌تواند بر ضد این پاتوژن موثر باشد. عسل طبیعی بر علیه *استرپتوکک پیوژن* موثر است و باعث بهبودی سریع عفونت می‌شود [۲۱]. *استرپتوکک پیوژن* تشکیل بیوفیلم در محل عفونت می‌دهد که با عدم تاثیر آنتی‌بیوتیک‌ها همراه است [۲۲]. دیده شده است عسل مانوکا (نوعی عسل طبیعی نیوزیلند) با مکانیسم مهار باند شدن *اسرپتوکک پیوژن* به پروتئین فیبرونکتین^۳ بافت انسان باعث مهار تشکیل بیوفیلم می‌شود [۲۳]. در یک بررسی غلظت مهاري رشد میکروبی (MIC) و غلظت کشندگی میکروبی (MBC)^۴ عسل مانوکا به ترتیب ۲۰ و ۴۵ درصد گزارش شده است [۲۳]. گفته شده است که عسل دارای ویژگی ضد میکروبی و همچنین فعالیت‌های بهبود زخم است [۲۴]. در واقع این ماده یک پوشش‌نم‌داری بر روی زخم فراهم می‌کند که به ترمیم زخم کمک می‌کند. همچنین ویسکوزیته بالای آن یک سد حفاظتی بر روی زخم ایجاد نموده و از ایجاد و گسترش عفونت جلوگیری می‌نماید [۲۴]. عسل هیگروسکوپیک است، بنابراین می‌تواند رطوبت را از محیط زیست گرفته و آلودگی میکروبی را دفع نماید، همچنین محتوای قند بالا و سطح pH پایین نیز

^۲ Multi Drug Resistant^۳ Fibronectin^۴ Minimum Bactericidal Concentration^۱ *Streptococcus pyogenes*

از رشد میکروب‌ها جلوگیری می‌نماید. در واقع ترکیبات فنولی موجود در عسل برای خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن شناخته شده است [۲۵]. بنابراین تاثیر عسل صرفاً از مسیر مهار رشد یا کشندگی باکتری‌ها نیست و با مکانیسم‌های متنوع ذکر شده قادر به مهار گسترش انواع عفونت‌های میکروبی اعم از باکتریایی یا ویروسی می‌باشد. لذا تجویز عسل در درمان فارنژیت، صرف نظر از منشأ آن می‌تواند مفید واقع گردد [۲۶، ۲۷]. به عبارت دیگر همانند الگوی کلی درمان عفونت‌های ویروسی که مبتنی بر درمان‌های علامتی است، استفاده از عسل نیز با مکانیسم‌هایی چون جذب و حفظ رطوبت، قند بالا و pH پایین تاثیر قابل توجهی در درمان سریع‌تر این دسته از عفونت‌های فارنژیت برجا خواهد گذاشت. با این‌حال مواد موثره متفاوتی با اثرات مشخص ضدباکتریایی در عسل شناخته شده اند. پلی فنول‌ها و فلاونوئیدها اثر مهارکننده بر رشد /ستریتوکک پیوژن دارند [۲۴، ۲۵]. عسل با توجه به غلظت مورد استفاده می‌تواند هم باکتری کش و هم مهارکننده رشد باکتری باشد [۲۸]. ترکیبات فنولی عسل با خاصیت آنتی اکسیدان و شیرینی عسل با خاصیت تولید اپیوئید اندوژن در تسکین و بهبود شدت سرفه موثرند [۲۹]. عسل ارزان و در دسترس است و تنها مورد منع مصرف آن در کودکان کمتر از یک سال به دلیل خطر بوتولیسم^۱ می‌باشد [۳۰]. خواص درمانی عسل طبیعی از دیرباز مورد توجه بشر بوده است، از آن جمله می‌توان به طب باستان یونان، هند، چین، مصر و مایاها اشاره کرد که در بیماری‌های کم خونی، قلبی، گوارش، سرماخوردگی، شب ادراری، دندان و لثه به طور گسترده‌ای از عسل استفاده شده است [۲۸، ۳۱]. با توجه به ویژگی‌های ذکرشده در مورد امکان استفاده از عسل در درمان فارنژیت، در این مطالعه سعی شد تا این محصول طبیعی به شکل دارویی اسپری تهیه

شده و اثر آن بر فارنژیت باکتریایی از طریق یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور مورد بررسی قرار گیرد. اهمیت و مزایای اسپری در دارورسانی می‌تواند شامل تجویز دارو در محل اثر که منجر به شروع سریع اثر دارو گردد و در مقایسه با راه‌های خوراکی دوز کوچکتری به صورت موضعی تجویز گردد و بنابراین میزان بروز عوارض سیستمیک و هزینه دارو کاهش می‌یابد. اجتناب از متابولیسم ناشی از گذر اول کبدی نیز یک مزیت دیگر این راه می‌باشد [۳۲-۳۴]. انواع اسپری‌ها به اسپری استنشاقی دهانی، اسپری بینی، اسپری‌های موضعی و اسپری دهانی^۲ تقسیم می‌شوند. اسپری استنشاقی یا به صورت حل شده یا سوسپانسیون در یک مخلوط پروپیلانت^۳ مایع همراه با سایر اکسیپان‌ها در یک ظرف تحت فشار قرار می‌گیرند. در اسپری دهانی که به صورت موضعی و به عنوان ضدعفونی‌کننده و ضدالتهاب در حفره‌های دهان و یا گلو استفاده می‌شوند نیازی به پروپیلانت و کاهش اندازه ذرات نیست.

روش کار

عسل طبیعی مورد نیاز جهت انجام طرح از منابع بومی استان اردبیل و با کیفیت مطلوب خریداری شد. برای حصول اطمینان از طبیعی بودن عسل آزمایش‌های لازم کنترل کیفیت انجام گرفت. آزمایش‌های انجام گرفته در جدول ۱ نشان داده شده اند. مرجع تعیین این آزمایش‌ها، موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران بوده و اخذ تاییدیه در این آزمایش‌ها به معنای درجه طبیعی بودن آن است [۳۵]. جهت تایید کیفیت بالینی فراورده از مطالعه کارآزمایی بالینی یک مرحله‌ای و دو سویه کور استفاده گردید. جامعه آماری بیماران عبارت بود از مراجعین بالاتر از ۱۴ سال که طی زمستان سال ۱۳۹۷ با تشخیص فارنژیت به درمانگاه مراجعه می‌کردند.

^۲ Throat Spray

^۳ Propellant

^۱ Botulism

در این مطالعه $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.8$, $1 - \beta = 0.8$ و $\Delta = 0.65$ فرض شدند.

با توجه به این مفروضات، حجم نمونه برابر با ۲۰ به دست آمد. با این حال جهت افزایش اطمینان، تعداد نمونه در هر گروه برابر با ۳۵ در نظر گرفته شد. بنابراین جامعه مورد مطالعه ۷۰ نفر از مراجعین بالای ۱۴ سال که در طی زمستان ۱۳۹۷ با تشخیص فارنژیت به درمانگاه مراجعه می کردند، به صورت تصادفی ساده به دو گروه ۳۵ نفری تقسیم شدند. گروه درمان، دستور دارویی شامل قرص سفیکسیم ۴۰۰ روزانه یک عدد به مدت ده روز، شربت اکسپکتورانت هر هشت ساعت و اسپری دهانی عسل هر شش ساعت دو پاف و گروه کنترل هم قرص سفیکسیم ۴۰۰ و شربت اکسپکتورانت و اسپری دهانی دکستروز ۵ درصد (دارونما) را دریافت نمودند. با توجه به اینکه آزمایش افتراق فارنژیت باکتریایی از ویروسی بنابر پروتکل های متعارف موجود در جامعه انجام نمی گیرد، لذا قرص سفیکسیم جهت درمان منشاء احتمالی باکتریایی این بیماری تجویز گردید [۳۹، ۴۰]. شربت اکسپکتورانت نیز جهت درمان علامتی این بیماری استفاده شد. شیشه های اسپری عسل و دارونما از نظر ظاهری و رنگ مشابه بودند. ضمن تماس تلفنی از وضعیت مصرف داروها اطلاع حاصل شده و بیماران ترغیب می شدند تا داروها را بر طبق برنامه تجویز شده از سوی پزشک مصرف نمایند. در این مطالعه هر دو گروه درمان و دارونما در روز اول و دهم از نظر تظاهرات بالینی شامل اریتم، اگزودا، PND، تورم لوزه ها، تب، سرفه و بلع دردناک توسط پزشک معاینه و ارزیابی شدند و چک لیست های مربوطه تکمیل گردیدند. همچنین در روزهای دوم و سوم و پنجم وضعیت بیماران هر دو گروه از نظر برطرف شدن علائم شامل خلط صبحگاهی، گلودرد، تب، سرفه و بلع دردناک بررسی و چک لیست های مربوطه تکمیل شدند. پس از تکمیل شدن چک لیست ها برای همه بیماران، داده های حاصل

به بیماران جهت شرکت در این کارآزمایی بر اساس پروتکل های اخلاقی اطلاعات کافی داده شد و پس از اخذ رضایت نامه کتبی فرایند درمان آغاز گردید. پس از تشخیص فارنژیت توسط پزشک بر اساس علائم بیمار، معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از [۳۶]: سن بالاتر از ۱۴ سال، اریتم^۱، اگزودا^۲، آبریزش بینی (PND)^۳، تورم لوزه ها^۴، بلع دردناک^۵، گلودرد^۶ معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: دیابت، نقص ایمنی^۷، انحراف بینی^۸، حساسیت به عسل، مصرف دم کرده یا جوشانده گیاهی جهت رفع گلودرد، بیمار حاضر به ادامه همکاری نباشد و مصرف روزانه عسل این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک مرحله ای و دوسویه کور بود. محاسبه حجم نمونه با توجه به نوع مطالعه که از نوع قبل و بعد از یک مداخله بود، با استفاده از رابطه زیر صورت گرفت [۳۷، ۳۸]:

$$n = R \left[\left(1 + \frac{1}{\lambda} \right)^2 \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{4} \right] \quad \text{که}$$

$$R = \left[\frac{1 + (w - 1)\rho_T}{w} - \frac{\gamma \rho_T^2}{[1 + (\gamma - 1)\rho_T]} \right]$$

λ : نسبت حجم نمونه در گروه ۲ به گروه ۱

γ : تعداد اندازه گیری ها قبل از مداخله

w : تعداد اندازه گیری ها بعد از مداخله

ρ_T : ضریب همبستگی بین تکرار اندازه گیری ها که از آزمایشات مشابه استخراج می شود.

Δ : اندازه تاثیر مورد انتظار استاندارد شده که از آزمایشات مشابه استخراج می شود.

خطای آلفا ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد

¹ Erythema

² Exsudate

³ Post Nasal Drip

⁴ Tonsillitis

⁵ Painful Swallowing

⁶ Throat Pain

⁷ Immunodeficiency

⁸ Septal Deviation

کدگذاری و وارد نرم افزار SPSS شدند و دو گروه با توجه به اهداف مطالعه با یکدیگر مقایسه شدند. بعد از جمع آوری اطلاعات و بررسی و تنظیم جداول و نمودارهای مربوطه، برای آنالیز توصیفی از شاخص‌های مرکزی میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای آنالیز اطلاعات از آزمون‌های آماری کای دو و مک نمار در نرم افزار SPSS استفاده شد، بدین ترتیب که برای آنالیز و مقایسه اطلاعات و علائم بالینی بیماران در بین دو گروه درمان و کنترل از آزمون آماری کای دو و برای آنالیز و مقایسه تظاهرات بالینی و سیر بهبودی بیماران در روزهای اول تا دهم در هر کدام از گروه‌های درمان و یا کنترل از آزمون آماری

مک نمار استفاده گردید. مقادیر p -value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به اینکه عسل طبیعی دارای خواص درمانی می‌باشد، می‌بایست از طبیعی بودن عسل مورد استفاده در این مطالعه مطمئن شد، بنابراین در آزمایشگاه کنترل مواد غذایی و بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل نمونه عسل مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج آزمایش‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. نتایج آزمایشات عسل

شاخص مورد سنجش	حد مجاز	نتیجه	واحد
قندهای احیاکننده	حداقل ۶۵	۶۹/۷۲	گرم در صد
هیدروکسی متیل فورفورال (HMF)	۴۰ میلی گرم در کیلوگرم	۷/۸۷	میلی گرم
نسبت فروکتوز به گلوکز	حداقل ۰/۹	۱/۲	-
pH	حداقل ۳/۵	۳/۵۶	-
فعالیت دیاستازی عسل	مثبت	مثبت	-
اسیدیته کل	حداکثر ۴۰ میلی اکسیدان در کیلوگرم	۱۶	میلی اکسیدان
رطوبت	حداکثر ۲۰ گرم در صد	۱۷/۴	گرم در صد
ساکارز	حداکثر ۵ گرم در صد	۴	گرم در صد

ویژگی‌های دموگرافیک بیماران وارد شده در مطالعه در دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است. از کل ۷۰ بیمار مورد بررسی، ۴۱ نفر جنسیت مذکر (۵۸٪) و ۲۹ نفر جنسیت مونث (۴۲٪) داشتند. توزیع جنسی گروه درمان به صورت ۲۳ مذکر (۶۶٪) و ۱۲ مونث (۳۴٪)، و گروه دارونما به صورت ۱۸ مذکر (۵۱٪) و ۱۷ مونث (۴۹٪) بود. دو گروه درمان و دارونما اختلاف معناداری از لحاظ توزیع جنسی با یکدیگر نداشتند ($p=0/۳۳۲$). جدول ۲ توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی بر حسب جنس و سن را نشان می‌دهد.

میانگین سنی کل بیماران $38/44 \pm 17/12$ سال بود که در بازه ۱۴ تا ۸۳ سال قرار داشتند. میانگین سنی

بیماران گروه درمان $34/88 \pm 16/87$ سال بود که در بازه ۱۴ تا ۸۳ سال قرار داشتند و میانگین سنی بیماران گروه دارونما $42 \pm 16/86$ محاسبه شد که در بازه ۱۷ تا ۷۴ سال قرار داشتند. با توجه به مقدار $p=0/082$ دو گروه اختلاف معناداری از این لحاظ نداشتند.

علائم بالینی بیماران دو گروه درمان و کنترل در روز صفر مطالعه شامل اریتم، اگزودا، PND، تورم لوزه‌ها، تب، سرفه و بلع دردناک توسط پزشک معالج بررسی شدند و چکلیست‌های مربوطه تکمیل گردیدند. نمودار ۱ علائم بالینی بیماران را در روز صفر مطالعه نشان می‌دهد. با استفاده از آزمون کای دو مشاهده شد که بیماران دو گروه در بدو ورود به مطالعه از نظر علائم بالینی شامل اریتم ($p=1$)، اگزودا ($p=1$).

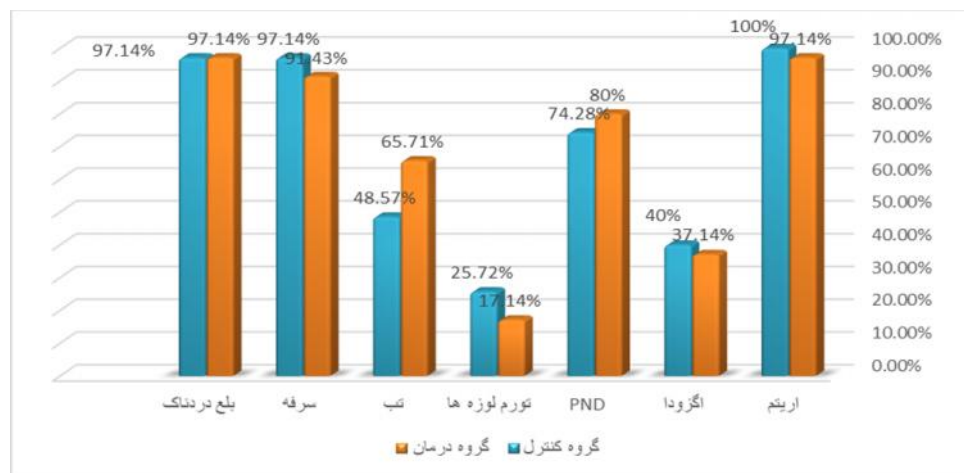
بالینی شامل خلط صبحگاهی ($p=0/012$)، گلودرد ($p=0/045$)، تب ($p=0/016$) و بلع دردناک ($p=0/008$)، از لحاظ آماری تفاوت معناداری وجود داشته است. تعداد بیماران دارای سایر علایم نیز کاهش یافته بود. با این وجود این کاهش برای علامت سرفه، قابل ملاحظه آماری نبوده است ($p=0/055$).

PND ($p=0/777$)، تورم لوزه‌ها ($p=0/561$)، تب ($p=0/227$)، سرفه ($p=0/614$) و بلع دردناک ($p=1$) اختلاف آماری معناداری با یکدیگر نداشتند.

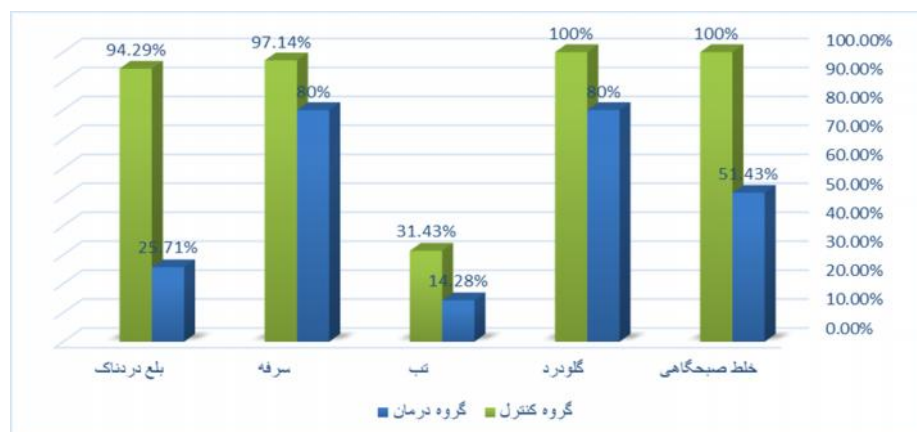
نمودار ۲ علایم بالینی بیماران در دو گروه در ساعت ۲۴ پس از درمان را نشان می‌دهد. آنالیز آماری کای دو نشان داد بین بیماران دو گروه از نظر علائم

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی بر حسب جنس و سن

شاخص جمعیتی	گروه درمان	گروه دارونما	مجموع	p-value
مرد	۲۳ (۶۶٪)	۱۸ (۵۱٪)	۴۱ (۵۹٪)	۰/۳۳۲
زن	۱۲ (۳۴٪)	۱۷ (۴۹٪)	۲۹ (۴۱٪)	
میانگین سنی	۳۴/۸۸±۱۶/۸۷	۴۲±۱۶/۸۶	۳۸/۴۴±۱۷/۱۲	۰/۰۸۲



نمودار ۱. علایم بالینی بیماران در روز صفر مطالعه

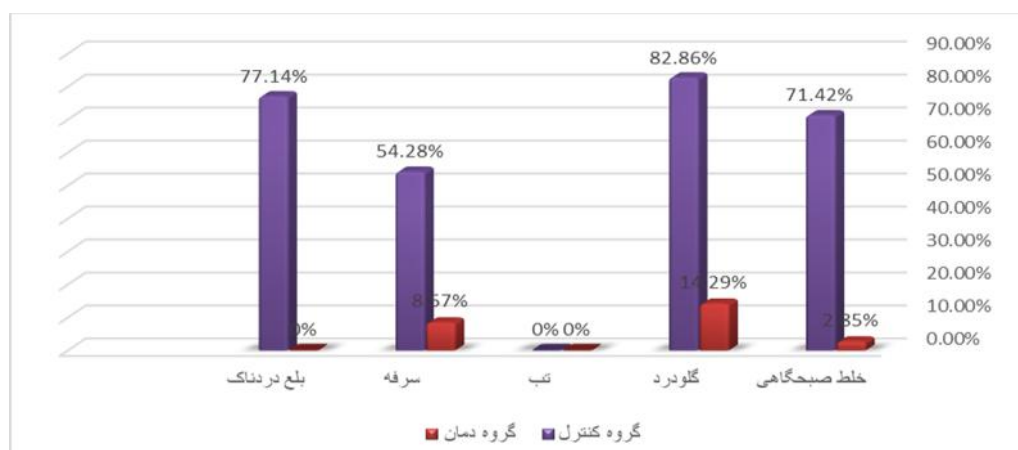


نمودار ۲. علایم بالینی بیماران در ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان

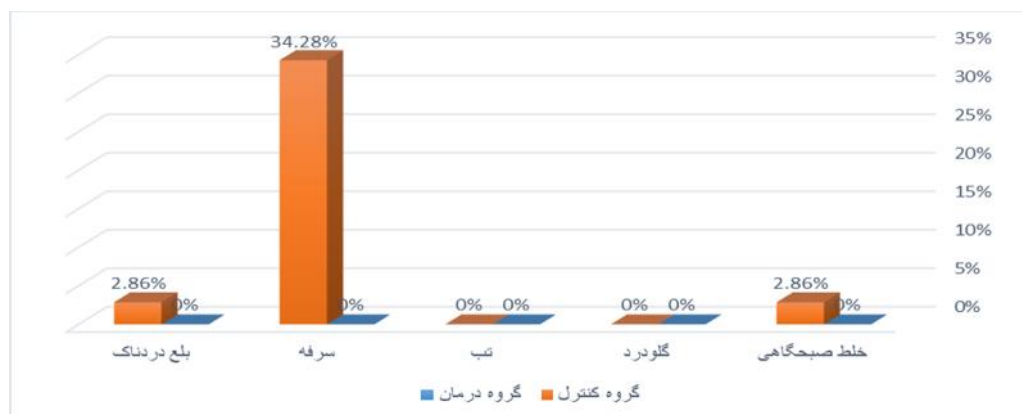
دارای علائم سرفه ۵۷/۸ درصد و در گروه کنترل ۵۴ درصد که نسبت به روز قبل (گروه درمان ۸۰٪ و گروه کنترل ۹۷٪) کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است (p -value به ترتیب برابر با ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۰). هیچ بیماری در گروه درمان در ساعت ۴۸ بلع دردناک نداشت.

مقایسه علایم در روز پنجم مطالعه (نمودار ۴) نشان می‌دهد علائم سرفه در گروه درمان و کنترل با استفاده از آزمون کای دو از نظر آماری تفاوت معناداری داشت ($p=۰/۰۰۰$). علائم بالینی خلط صبحگاهی و بلع دردناک تفاوت معناداری نداشتند. فراوانی افراد دچار علائم گلودرد و تب صفر بود.

علائم بالینی بیماران در ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان در نمودار ۳ نشان داده شده است. با استفاده از آزمون کای دو بیماران هر دو گروه در این ساعت از لحاظ علائم بالینی شامل خلط صبحگاهی، گلودرد، سرفه و بلع دردناک تفاوت آماری معناداری داشتند ($p=۰/۰۰۰$ در مورد همه علایم). همچنین در این ساعت، فراوانی افراد دچار تب در هر دو گروه صفر بود. در ۴۸ ساعت پس از شروع درمان، افرادی که علائم گلودرد نداشتند، از ۲۰ درصد به ۸۵/۷ درصد در گروه درمان ($p=۰/۰۰۰$) و از صفر به ۱۷/۱۴ درصد ($p=۰/۰۲۴$) در گروه کنترل افزایش نشان داد (آزمون مک نمار). با استفاده از همین آزمون در طی ۲ روز مشاهده گردید در گروه درمان افراد



نمودار ۳. علایم بالینی بیماران در ۴۸ ساعت بعد از شروع درمان



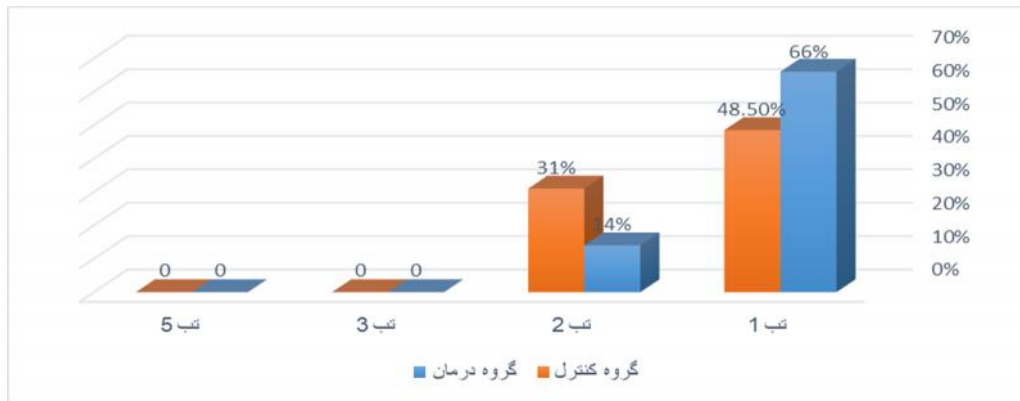
نمودار ۴. علایم بالینی بیماران در روز پنجم مطالعه

از معاینه علائم بالینی شامل اریتم، آگزودا، آبریزش بینی، تورم لوزه‌ها، تب، سرفه و بلع دردناک توسط

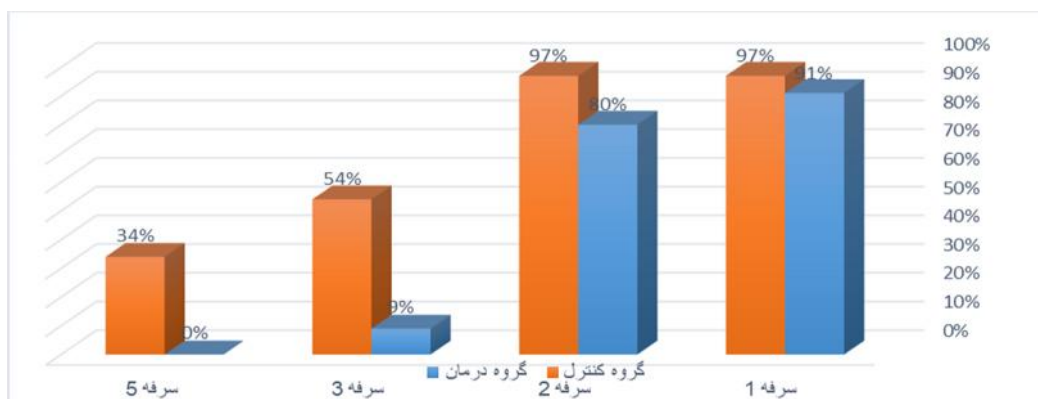
در روز دهم مطالعه همه بیماران دو گروه درمان و کنترل دوباره به پزشک معالج مراجعه کردند و پس

پزشک معالج بررسی گردید. مشاهده شد که همه علائم بالینی در همه بیماران هر دو گروه درمان و دارونما رفع شده و همه بیماران بهبودی حاصل نمودند. علایم بالینی بیماران گروه درمان و گروه

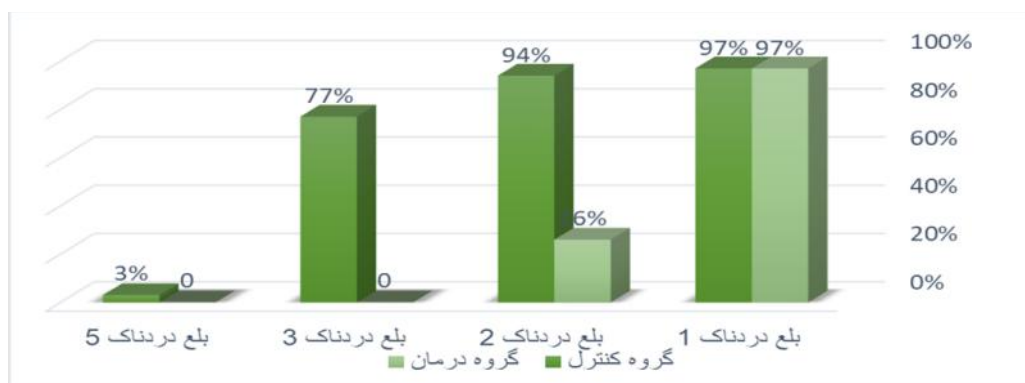
کنترل در روزهای مختلف پس از شروع درمان در نمودارهای ۵ تا ۹ نمایش داده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود فرایند بهبود علایم در گروه درمان بارزتر از گروه کنترل می‌باشد.



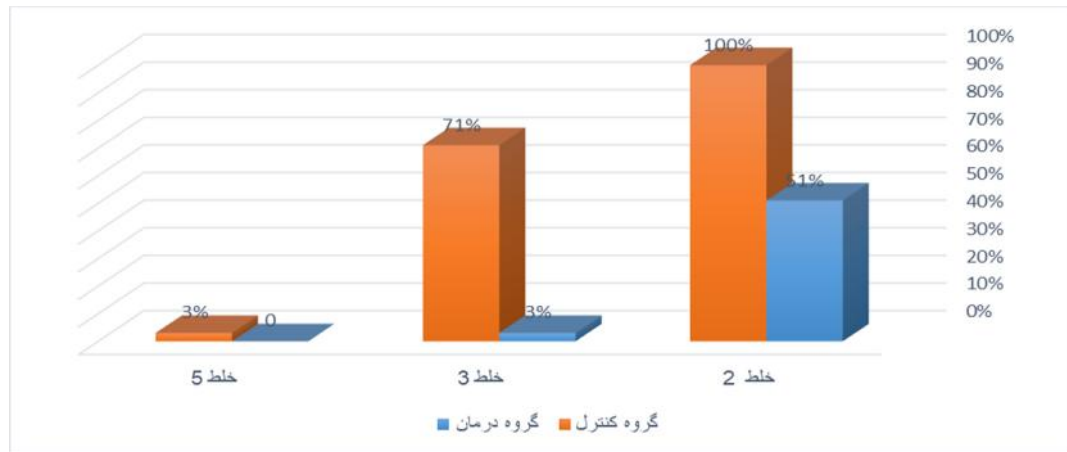
نمودار ۵. مقایسه کاهش تپ در دو گروه در روزهای اول، دوم، سوم و پنجم



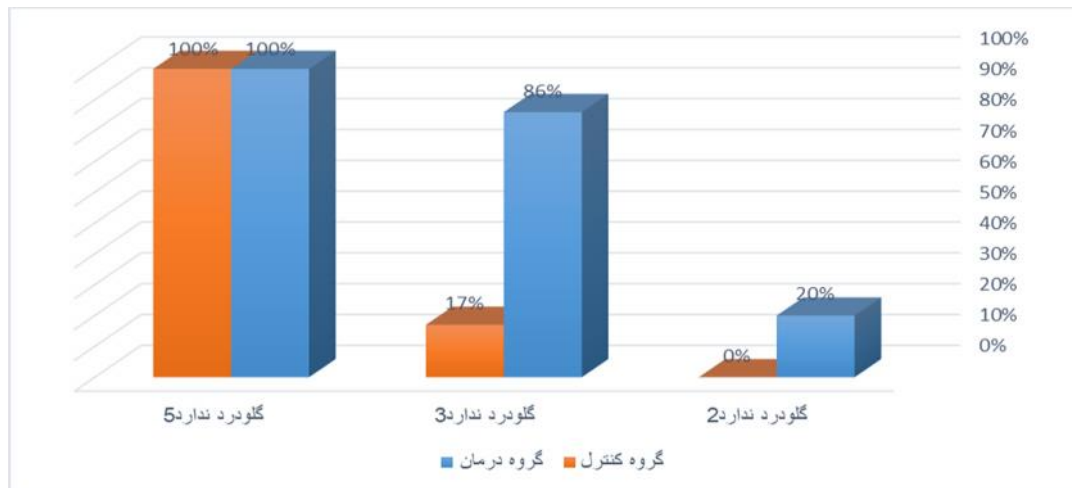
نمودار ۶. مقایسه کاهش سرفه در دو گروه در روزهای اول، دوم، سوم و پنجم



نمودار ۷. مقایسه کاهش بلع دردناک در دو گروه در روزهای اول، دوم، سوم و پنجم



نمودار ۸. مقایسه کاهش خلط صبحگاهی در دو گروه در روزهای دوم، سوم و پنجم



نمودار ۹. مقایسه بهبودی گلودرد در دو گروه در روزهای دوم، سوم و پنجم

بحث

بر اساس نتایج آزمایشات نمونه عسل در آزمایشگاه مواد غذایی و بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شاخص‌های آزمایش شده نمونه مطالعه حاضر در محدوده استاندارد عسل طبیعی قرار داشت. آزمایش اول یعنی قندهای احیاکننده شامل گلوکز و فروکتوز هستند که جزء اصلی عسل را تشکیل می‌دهند و مقدار آنها باید حداقل ۶۵ درصد وزنی باشد. HMF ترکیبی است که در اثر حرارت یا گذشت زمان در عسل افزایش می‌یابد. مقدار بیشتر از ۴۰ mg/Kg از این ماده در عسل نشانه کهنگی یا حرارت دیدن آن است. نسبت فروکتوز به گلوکز هر چه بالاتر باشد بهتر است،

زیرا فروکتوز قند خون را بالا نمی‌برد. همچنین یکی از تقلبات عسل، افزودن شربت گلوکز است که با این تست مشخص می‌گردد. دیاستازها آنزیم‌های طبیعی عسل و مفید برای دستگاه گوارشند و دارا بودن فعالیت دیاستازی نشانه طبیعی بودن آن است. pH، اسیدیته و رطوبت، مشخصه‌های فیزیکوشیمیایی عسل بوده و تغییر در مقادیر آنها می‌تواند نشانگر غیرطبیعی بودن عسل باشد. مقدار ساکارز در عسل‌های طبیعی باید پایین‌تر از ۵ باشد. در عسل‌های تقلبی یا مانده این شاخص افزایش می‌یابد [۴۱]. بنابر نتایج این آزمایش‌ها در این مطالعه، می‌توان انتظار مشاهده نتایج بالینی قابل توجهی متناسب با مشاهدات

گذشته را داشت. بیماران دو گروه درمان و کنترل در بدو ورود به مطالعه از نظر علایم بالینی مختلف با یکدیگر اختلاف معناداری نداشتند. پس از شروع درمان، در ساعت‌های ۲۴ و ۴۸، میزان بهبودی علایم در گروه درمان در اکثر علایم بارزتر و به لحاظ آماری معنی‌دار بود. به طوری که به عنوان مثال در ساعت ۴۸ شروع درمان، هیچ بیماری در گروه درمان بلغ دردناک نداشت، ولی در گروه کنترل ۷۷ درصد بلغ دردناک داشتند. در روز پنجم مطالعه نیز درحالی که علایم بالینی مورد بررسی همه بیماران در گروه درمان رفع شده بود ولی در گروه کنترل فقط علایم تب و گلودرد رفع شده بود. به طور کلی یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که روند بهبودی فارنژیت در بیماران مورد بررسی در گروه درمان که اسپری دهانی عسل مصرف می‌کردند مساعدتر از گروه دارونما بود که اسپری دهانی دکستروز ۵٪ مصرف می‌کردند. در گروه درمان این اثر مثبت در مورد علایم بالینی تب و بلغ دردناک بیشتر بود. مطالعات دیگری که هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد در منابع مختلف معرفی شده‌اند. در ایران مهشید و همکاران در یک مطالعه مقایسه اثر عسل و دیفن‌هیدرامین بر تسکین سرفه کودکان ۲ تا ۵ سال دارای عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی را انجام دادند [۴۲]. تعداد و شدت سرفه‌های روزانه نیز در ۸۴/۱ درصد از گروه دریافت‌کننده عسل در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دیفن‌هیدرامین (۵۸/۷٪) کاهش یافت. یافته‌های این مطالعه در مورد تاثیر عسل در درمان سرفه مشابه یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد، با این حال در مطالعه حاضر میزان کاهش علامت سرفه در گروه درمان نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری بیشتر از مطالعه ذکر شده (مهشید و همکاران) بود. شاید یک علت این مسئله را بتوان به نوع شکل دارویی استفاده شده مرتبط دانست. شکل دارویی اسپری دهانی به خاطر موضعی بودن و اثر قابل پیش‌بینی سریع‌تر آن نسبت به اشکال دارویی

خوراکی، ممکن است کارایی بیشتری در فرایند درمان داشته باشد. در مطالعه دیگری، شادکام و همکاران نشان دادند که ۲/۵ میلی‌لیتر عسل قبل از خواب بهتر از دکسترومتروfan و دیفن‌هیدرامین توانست سرفه ناشی از عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی را تسکین دهد [۴۳]. پس از ۲۴ ساعت پیامدهای دفعات سرفه، شدت سرفه و کیفیت خواب کودکان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که میانگین دفعات سرفه در گروه عسل قبل و بعد از مداخله $1/93 \pm 0/65$ و $4/90 \pm 0/72$ بدون دارو $4/11 \pm 0/78$ و $3/11 \pm 0/57$ بوده است. در این مطالعه هم مانند یافته مطالعه حاضر عسل در درمان سرفه موثر بود. سینگ ناندا و همکاران در مطالعه‌ای در هندوستان برای ۱۰۰ بیمار در گروه مطالعه یک قاشق غذاخوری عسل دو بار در روز همراه با داروهای ضدالتهابی، آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده کردند [۴۴]. ۱۰۰ بیمار باقی مانده در گروه کنترل داروهای مشابه گروه درمان البته بدون عسل استفاده نمودند. بیماران پس از ۵، ۱۰ و ۱۵ روز برای احتقان گلو، تب، درد، رضایت بیمار و سایر معیارها ارزیابی شدند. بهبودی علایم در گروه دریافت‌کننده عسل سریع‌تر از گروه دیگر بود. مشاهده می‌شود که این مطالعه از نظر علایم بالینی تب و گلودرد همسو با مطالعه حاضر می‌باشد، در مطالعه حاضر تب در روز سوم و گلودرد بیماران در روز پنجم در هر دو گروه رفع شده بود.

در یک مطالعه دیگر در هندوستان، تاثیر افزودن روزانه دو قاشق عسل بر درمان استاندارد آنتی‌بیوتیک به همراه ضدالتهاب و محلول قرقره در دو گروه از بیماران ارزیابی گردید [۴۴]. نتایج این مطالعه نشان داد که گروه نمونه نسبت به گروه کنترل زمان بهبودی سریع‌تری برای علایم تب و احتقان ناحیه حلق داشته‌اند. همچنین تجویز عسل به عنوان درمان کمکی باعث رضایت بیشتر بیماران

نتیجه گیری

مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر تجویز عسل به عنوان درمان کمکی فارنژیت انجام گرفت. یافته‌ها بیانگر تاثیر مثبت این فراورده در بهبودی زودتر علائم بالینی بود. این بهبود همانطور که مشاهده می‌شود در گروه درمان که دریافت کننده اسپری دهانی عسل بودند کاهش علائم تب و بلع دردناک، در ۲۴ ساعت پس از شروع درمان، نسبت به گروه کنترل بیشتر قابل توجه بوده است. هیچ بیماری در گروه درمان در ساعت ۴۸ بلع دردناک نداشت. در روز پنجم مطالعه، علائم بالینی مورد بررسی همه بیماران در گروه درمان رفع شده بود ولی در گروه کنترل فقط علائم تب و گلودرد رفع شده بود. در درمان فارنژیت بهبودی سریع‌تر علائم بالینی مانند بلع دردناک، تب و سرفه در رضایت بیماران اهمیت زیادی دارد. در مقایسه با سایر مطالعات مشاهده گردید که علایم بالینی در استفاده از اسپری دهانی عسل سریع‌تر بهبود می‌یابد. علت این امر می‌تواند به استفاده از شکل موضعی اسپری دهانی عسل، نسبت داده شود.

با توجه به این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود استفاده از اسپری عسل در درمان کمکی و مدیریت این بیماران در نظر گرفته شود. با این حال با توجه به اینکه مطالعات انجام گرفته در این زمینه کم هستند، برای تایید بیشتر نتایج و تعمیم یافته‌ها، انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتری توصیه می‌شود. با توجه به اثرات آنتی‌باکتریال عسل، پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری در زمینه بیماری‌های عفونی دیگر انجام گیرد. بررسی اثرات سودمند اسپری عسل در کودکان زیر دو سال که در مطالعه ما میسر نبود، می‌تواند در مطالعات دیگر انجام شود. از عسل‌های مناطق مختلف هم می‌توان جهت انجام مطالعات مشابه و مقایسه اثرات عسل‌های مختلف در اهداف درمانی یکسان استفاده کرد.

شد. با این حال افزودن عسل تغییری در نرخ بستری شدن ناشی از شدت یافتن علایمی مانند تب ایجاد نکرد. یافته‌های این مطالعه همراستا با مطالعه حاضر بود و بیانگر تاثیر قابل توجه تجویز عسل در تخفیف علایم و کاهش مدت بیماری می‌باشد.

در تحقیق دیگری در ایران، تاثیر دو فراورده تجاری عسل و شربت دیفن هیدرامین بر میزان بهبودی سرفه در کودکان مقایسه شده است. نتایج بیانگر برتری فراورده‌های حاوی عسل بر شربت دیفن‌هیدرامین بوده است [۴۵]. لذا از مقایسه نتایج مطالعات مختلف و همسویی همه این مطالعات در تاثیر قابل توجه عسل بر علایم بیماری‌های مجاری تنفسی، کارایی این ترکیب طبیعی در این دسته از بیماری‌ها ثابت می‌گردد. در مطالعه حاضر، استفاده از شکل دارویی اسپری دهانی که موجب دارورسانی سریع‌تر به موضع می‌گردد، توانست در بهبودی سریع‌تر علایم موثر واقع گردد.

این مطالعه نیز مانند اکثر مطالعات محدودیت‌هایی داشت که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- کم بودن تعداد مطالعات قبلی که مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر را با محدودیت مواجه می‌ساخت.

- در این مطالعه از عسل به عنوان درمان کمکی فارنژیت استفاده گردید. با توجه به اثرات اثبات شده عسل در منابع مختلف، می‌توان از این فراورده به عنوان درمان اصلی نیز استفاده نمود ولی با توجه به محدودیت‌های اخلاقی طرح مطالعه مبنی بر عدم محروم ساختن بیمار از درمان استاندارد، امکان استفاده از این فراورده به عنوان درمان اصلی میسر نگردید.

- یکی دیگر از محدودیت‌ها، تهیه عسل با کیفیت و طبیعی بود که می‌بایست شاخص‌های مورد سنجش در آن در محدوده استاندارد باشد.

تشکر و قدردانی

همچنین کارآزمایی بالینی حاضر با شناسه اخلاق IR.ARUMS.REC.1397.216 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و در مرکز کارآزمایی ایران با شماره کد IRCT20190713044186N1 ثبت شده است.

این مطالعه در قالب یک پایان نامه دانشجویی و تحت نظارت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شده است و بدین وسیله از همکاری بخش های مختلف دانشگاه قدردانی می گردد.

References

- 1- Goldmann DA. Transmission of viral respiratory infections in the home. The Pediatric Infect Dis J. 2000 Oct;19(10): S97-S102.
- 2- Wolford RW, Schaefer TJ. Pharyngitis. 2019. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550>.
- 3- Cherry DK, Woodwell DA. National ambulatory medical care survey: 2000 summary. Adv Data. 2002; 328(328):1-32.
- 4- Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. Pediatrics. 2008 Feb;121(2):229-34.
- 5- Van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Sys Rev. 2016 Sep;9(9):CD004406.
- 6- Wessels MR. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med. 2011 Feb;364(7):648-55.
- 7- Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, Fine AM. Viral features and testing for streptococcal pharyngitis. Pediatrics. 2017 May;139(5).
- 8- Moussa A, Noureddine D, Mohamed HS, Abdelmelek M, Saad A. Antibacterial activity of various honey types of Algeria against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Asian Pac J Trop Med. 2012 Oct; 5(10):773-6.
- 9- Lindgren C, Neuman MI, Monuteaux MC, Mandl KD, Fine AM. Patient and parent-reported signs and symptoms for group A Streptococcal pharyngitis. Pediatrics. 2016 Jul;138(1).
- 10-Tanz RR, Zheng XT, Carter DM, Steele MC, Shulman ST. Caution needed: molecular diagnosis of pediatric group A streptococcal pharyngitis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018 Aug;7(3):e145-e7.
- 11-Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul; 7(7):CD010502.
- 12-McCarty J, Hedrick JA, Gooch WM. Clarithromycin suspension vs penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. Adv Ther. 2000 Jan-Feb; 17(1): 14-26.
- 13-Haddad JD, Ng P, James TD. Empiric treatment for acute pharyngitis. Am Fam Physician. 2019 Dec; 100(11): 713-4.
- 14-Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. 2004 Dec; 10(12): S122-S9.
- 15-DeMuri GP, Sterkel AK, Kubica PA, Duster MN, Reed KD, Wald ER. Macrolide and clindamycin resistance in group a streptococci isolated from children with pharyngitis. The Pediatr Infect Dis J. 2017 Mar; 36(3): 342-344.
- 16-Mandal S, DebMandal M, Pal NK, Saha K. Synergistic anti-*Staphylococcus aureus* activity of amoxicillin in combination with *Embllica officinalis* and *Nymphae odorata* extracts. Asian Pac J Trop Med. 2010 Sep; 3(9): 711-4.
- 17-Mandal S, DebMandal M, Pal NK, Saha K. Antibacterial activity of honey against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Salmonella enterica* serovar Typhi. Asian Pac J Trop Med. 2010 Dec; 3(12):961-4.
- 18-Dixon B. Bacteria can't resist honey. The Lancet Infect Dis. 2003 Feb; 3(2): 116.
- 19-Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. Oxid Med Cell Longev. 2017: doi: 10.1155/2017/1259510.

- 20-O Grady F, Lambert H, Finch R, Greenwood D. Antibiotic and chemotherapy. 9th Edition, New York: Churchill living stone. 2009:115-7.
- 21-Tumin N, Halim N, Shahjahan M, Noor Izani N, Sattar MA, Khan AH, et al. Antibacterial activity of local Malaysian honey. *Malaysian J Pharm Sci*. 2005 Sep;3(2):1-10.
- 22-Conley J, Olson ME, Cook LS, Ceri H, Phan V, Davies HD. Biofilm formation by group a streptococci: is there a relationship with treatment failure? *J Clin Microbiol*. 2003 Sep;41(9):4043-8.
- 23-Maddocks SE, Lopez MS, Rowlands RS, Cooper RA. Manuka honey inhibits the development of *Streptococcus pyogenes* biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. *Microbiology*. 2012 Mar; 158(3): 781-90.
- 24-Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996 Jun; 97(6): 949-54.
- 25-Del Mar C, Glasziou PP, Spinks A. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; (2): CD000023, doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
- 26-Ajibola A. Novel insights into the health importance of natural honey. *The Malays J Med Sci*. 2015 Sep; 22(5): 7-22.
- 27-Cohen HA, Hoshen M, Gur S, Bahir A, Laks Y, Blau H. Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: a randomized, single-blinded, multicenter study. *World J Pediatr*. 2017 Feb; 13(1): 27-33.
- 28-Gwaltney Jr J. Pharyngitis. Principles and practice of infectious diseases, 5nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009: 2593-2610.
- 29-Barnes EC, Kavanagh AM, Ramu S, Blaskovich MA, Cooper MA, Davis RA. Antibacterial serrulatane diterpenes from the Australian native plant *Eremophila microtheca*. *Phytochemistry*. 2013 Sep; 93: 162-9.
- 30-Gehrke IT, Neto AT, Pedroso M, Mostardeiro CP, Da Cruz IB, Silva UF, et al. Antimicrobial activity of *Schinus lentiscifolius* (Anacardiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2013 Jul; 148(2): 486-91.
- 31-Saranraj P, Sivasakthi S. Comprehensive review on honey: Biochemical and medicinal properties. *J Acad Ind Res*. 2018 Mar; 6(10): 165.
- 32-Ashwathy P, Arjun R, Raghavi R, Anil A, Surendran SA. Development and Characterization of Buccal Film: Tacrolimus as A Model Drug. *J Med Biomed App Sci*. 2019 Jan; 7(1): 207-11.
- 33-Rajaram DM, Laxman SD. Buccal mucoadhesive films: a review. *Syst Rev Pharmacy*. 2017 Jan-Dec; 8(1): 31.
- 34-Rasool BKA, Shahiwala A. Buccal and Intraoral Drug Delivery: Potential Alternative to Conventional Therapy. *Novel Drug Delivery Technologies*: Springer; 2019. p:29-71.
- 35-(INSO) IoSaRoI. Honey, Specification and test methods. 7th revision, 2013 Apr; p: 5-22.
- 36-Dale AP, Marchello C, Ebell MH. Clinical gestalt to diagnose pneumonia, sinusitis, and pharyngitis: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2019 Jul; 69(684): e444-e53.
- 37-Zhang S, Cao J, Ahn C. Sample size calculation for before-after experiments with partially overlapping cohorts. *Contemp Clin Trials*. 2018 Jan; 64: 274-80.
- 38-Bolarinwa OA. Sample size estimation for health and social science researchers: The principles and considerations for different study designs. *Niger Postgrad Med J*. 2020 Apr-Jun; 27(2): 67.
- 39-Mary J, pharyngitis: streptococcal. *The APRN's Complete Guide to Prescribing Drug Therapy* 2018. Springer Publishing Company, 2018: 400.
- 40-Wirfs MJ, pharyngitis: streptococcal (strep throat). *The APRN and PA's Complete Guide to Prescribing Drug Therapy* 2020. Springer Publishing Company, 2019: 384.
- 41-Sereia MJ, Março PH, Perdoncini MRG, Parpinelli RS, Gomes E, Anjo FA. Techniques for the Evaluation of Physicochemical Quality and Bioactive Compounds in Honey. In: Vagner de Alencar, Arnaut de Toledo, editors. *Honey Analysis*. Intech Open, 2017: 193-214.
- 42-Ahmadi M, Moosavi S, Zakeri S. Comparison of the effect of honey and diphenhydramine on cough alleviation in 2-5-year-old children with viral upper respiratory tract infection. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2013 Summer; 15(2): 8-13. [Full text in Persian]
- 43-Kaveh S, Raghimi MC, Sadr S, Abbassian A, Kaveh N, Choopani R. The role of honeywater (Maul Asl) in the treatment of respiratory diseases from Iranian Traditional Medicine (ITM) point of view. *Med History J*. 2016 Summer; 7(23): 29-50. [Full text in Persian]

- 44-Nanda MS, Mittal SP, Gupta V. Role of honey as adjuvant therapy in patients with sore throat. *Nation J Physio, Pharmacy Pharmacol*. 2017 Jul; 7(4): 412.
- 45-Ayazi P, Mahyar A, Yousef-Zanjani M, Allami A, Esmailzadehha N, Beyhaghi T. Comparison of the effect of two kinds of Iranian honey and diphenhydramine on nocturnal cough and the sleep quality in coughing children and their parents. *Plos one*. 2017 Jan; 12(1): e0170277.